

P.C.T. / 04 / 00089

REC'D 03 JAN 2005

WIPO PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
LÉČIVA, a.s., Praha, CZ

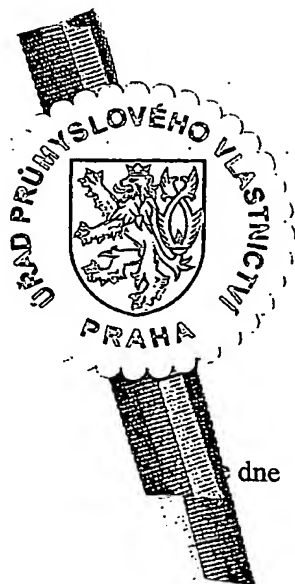
podal(i) dne 13.1.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-61

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



dne 8.10.2004



PRIORITY

DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

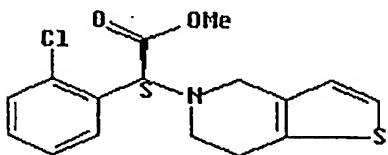
Klopidogrel hydrobromid v krystalických formách I a II a způsoby jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nových krystalických forem hydrobromidu (alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (dále klopidogrel hydrobromid), které jsou charakterizovány rentgenografickou (RTG) difrakcí a infračervenými spektry a způsoby jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

(alfa S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové klopidogrel vzorce I



I

je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), kde byly rovněž prokázány jeho účinky na snížení krevní srážlivosti jednotlivých solí této látky. Současně prodávané farmaceutické přípravky na bázi klopidogrelu, obsahují tuto účinnou látku ve formě hydrogensulfátové soli (anion HSO_4^-). Postup výroby S- enatiomeru zveřejněný ve výše citovaném patentu spočívá v reakci racemické směsi s opticky aktivní kyselinou kafrsulfonovou a následném rozdělení diastereoisomeru.

Příslušná sůl klopidogrelu s kyselinou kafrsulfonovou je v prostředí methylenchloridu převáděna roztokem hydrogenuhličitanu sodného na opticky aktivní bázi, která se získá odpařením rozpouštědla.

Odparek aktivní báze je převáděn na příslušnou sůl. Konkrétně hydrobromid je získán rozpuštěním báze v diethyl nebo diisopropyl etheru a po kapkách se sráží 48% kyselinou bromovodíkovou. Usušením takto získané sraženiny vzniknou krystaly s bodem tání 111°C . -

V citovaném patentu je rovněž posouzena toxicita hydrobromidu, která je dokonce o něco nižší než u dnes používaného hydrogensulfátu. (LD_{50} klopidogetelu hydrogen sulfátu je 2591 mg a LD_{50} klopidogetelu hydrobromidu je 4268 mg).

Podstata vynálezu

Nová krystalická forma klopidogetelu hydrobromidu I je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,01 Å; 4,39 Å a 3,17 Å nebo infračervenými spektrogramem s pásy 1743; 1421; 1237, 760 a 728 cm^{-1} .

Nová krystalická forma klopidogetelu hydrobromidu II je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,52 Å; 3,83 Å; 3,48 Å nebo infračervenými spektrogramem s pásy 1754; 1436; 1317 a 1223 cm^{-1} .

Krystalickou formu I lze jí získat z roztoku báze v toluenu srážením se 48% kyselinou bromovodíkovou. Tímto postupem vzniká nejprve olejovitá emulze hydrobromidu v toluenu, která však dalším mícháním přechází na krystalickou hmotu. Míchání lze provádět za teploty místnosti, je však možno i teplotu postupně snižovat.

Výhodný postup přípravy krystalické formy I spočívá v tom, že k roztoku 5 až 15% klopidogetelu báze v toluenu přidá 48% roztok kyseliny bromovodíkové ve vodě, přičemž molární poměr klopidogetelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,5.

Formu II lze získat reakcí roztoku klopidogetelu báze v organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu nebo toluenu, s roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu. Krystalická forma II postupně dozrává za snížené teploty, tj. srážení se provádí s výhodou při teplotě 0 až 30°C a k růstu krystalů dochází s výhodou při teplotě nižší než 10°C. Postup s výhodou spočívá v tom, že se použije roztok klopidogetel báze o koncentraci 5 až 40% hmotnostních a sráží se roztokem bromovodíku v toluenu o koncentraci 5 až 15% hmotnostních, přičemž molární poměr klopidogetelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.

Body tání obou forem jsou obtížně reprodukovatelné a identifikace selhává. Pohybují se v rozmezí od asi 113 do 140°C.

Přehled obrázků na přiložených výkresech

Obrázek 1 znázorňuje infračervené spektrum klopidogetelu hydrobromidu formy I.

Obrázek 2 znázorňuje infračervené spektrum klopidogetelu hydrobromidu formy II.

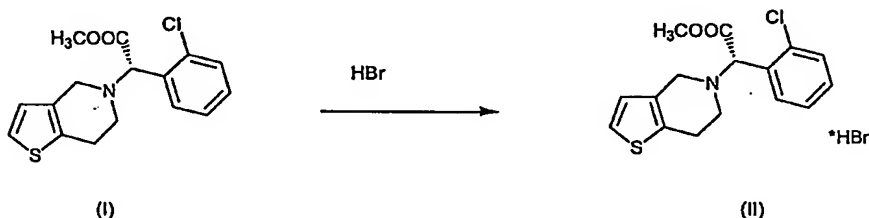
Obrázek 3 znázorňuje RTG difraktogram klopidogetelu hydrobromidu formy I.

Obrázek 4 znázorňuje RTG difraktogram klopidogetelu hydrobromidu formy II.

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které však v žádném případě nemají omezující charakter.

Příklady provedení vynálezu

Schema



Příklad 1

3,38 g (0,0105 mol) klopidogetelu báze vzorce (I) se rozpustí v 10 ml toluenu za teploty místnosti. Za míchání se k tomuto roztoku najednou přilije roztok HBr v toluenu (11,5 ml roztoku s obsahem 0,86 g HBr). Vzniklá sraženina se míchá za teploty místnosti 1 hodinu. Po této době se reakční směs nechá stát při teplotě +6°C 4 hodiny. Sraženina se odsaje a promyje toluenem. Po usušení na vzduchu se získá 2,9 g nažloutlých krystalů hydrobromidu vzorce (II) (69%) o teplotě tání 132 až 138°C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem a IČ spektrem jako krystalová forma II (Obr. 2).

Výsledky RTG difrakce byly přepočteny na mezivírovinné vzdálenosti D

2 θ [deg]	d [Å]	I	I/I ₀
11.20	9.1631	141.00	20.84
11.45	8.9654	149.01	22.02
12.20	8.416	92.29	13.64
13.30	7.7222	71.52	10.57
15.10	6.8096	137.52	20.32
16.11	6.3826	161.60	23.88
17.58	5.8541	88.96	13.15
18.84	5.4651	78.63	11.62
19.75	5.2163	145.54	21.51
22.82	4.522	676.62	100.00
24.41	4.2313	261.39	38.63
25.50	4.0526	104.53	15.45
26.97	3.8363	422.01	62.37
29.20	3.5489	217.39	32.13
29.74	3.4851	289.33	42.76
32.08	3.2375	168.90	24.96
33.61	3.0935	163.74	24.20
37.76	2.7644	175.01	25.87

Příklad 2

6,1 g (0,0189 mol) klopidogrelu báze vzorce (I) se rozpustí při teplotě místnosti v 60 ml ethylacetátu. Roztok se vychladí v lázni voda- led na teplotu +5°C a při této teplotě se za míchání během 0,5 hodiny přikape 20,8 ml roztoku HBr v toluenu. Směs krystalů v toluenu se míchá za teploty 0 až +5°C ještě 2 hodiny. Vzniklý krystalický podíl se odsaje a promyje ethylacetátem. Po usušení na vzduchu bylo získáno 3,7 g krémových krystalů hydrobromidu vzorce (II) (54,2%) o teplotě tání 135 až 139°C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem (Obr. 4) a IČ spektrem jako krystalová forma II.

Příklad 3

6,88 g (0,02137 mol) klopidogrelu báze vzorce (I) se rozpustí ve 100 ml toluenu za teploty místnosti. K tomuto roztoku se při této teplotě přikape 2,25 ml 48% HBr. Z roztoku vypadla olejovitá hmota, která po 4 hodinách míchání za teploty místnosti zkrystalovala. Vzniklé krystaly byly odsáty a promyty toluenem. Po sušení na vzduchu bylo získáno 6,66 g nažloutlých krystalů hydrobromidu vzorce (II) (77,4%) o teplotě tání 120 až 134°C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem (Obr. 3) a IČ spektrem jako krystalová forma I (Obr. 1).

Vzniklé krystaly poskytly RTG difraktogram:

2 θ [deg]	d [Å]	I	I/I ₀
10.65	9.64	71.07	16.65
11.53	8.90	66.64	15.61
14.70	6.99	250.69	58.73
16.30	6.31	103.94	24.35
18.70	5.50	227.88	53.39
19.56	5.27	92.56	21.68
21.12	4.88	113.71	26.64
22.11	4.66	63.85	14.96
23.06	4.47	96.56	22.62
23.52	4.39	422.71	99.03
24.08	4.29	256.23	60.03
25.26	4.09	108.85	25.50
25.79	4.01	426.86	100.00
26.18	3.95	61.00	14.29
27.40	3.78	150.10	35.16
28.39	3.65	196.78	46.10
28.90	3.58	116.94	27.40
29.86	3.47	90.02	21.09
30.94	3.35	154.84	36.27
32.73	3.17	337.56	79.08
33.37	3.12	287.31	67.31
36.33	2.87	73.66	17.26
36.76	2.84	98.37	23.05
37.71	2.77	147.66	34.59
39.12	2.67	120.60	28.25

Příklad 4

21,48 g (0,0667 mol) klopido-grelu báze vzorce (I) bylo rozpuštěno za teploty místnosti v 312 ml toluenu. Vzniklý roztok se za míchání ochladí v lázni voda + led na teplotu +5°C. Za této teploty se v roztoku přikape během 10 minut 7 ml 48% HBr. Reakční směs se pak temperuje na teplotu 18 až 20°C a při ní se míchá 3 hodiny. Vzniklé krystaly se odsají, promyjí toluenem a suší při teplotě místnosti na vzduchu. Získá se 19,46 g (72,4%) nažloutlých krystalů hydrobromidu vzorce (II) o teplotě tání 113-120°C. Vzniklé krystaly byly charakterizovány RTG difraktogramem a IČ spektrem jako krystalová forma I.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Klopido~~gre~~l hydrog~~en~~bromid v krystalické formě I charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými mezirovinnými vzdálenostmi d 4,01; 4,39 a 3,17 Å.
2. Klopido~~gre~~l hydrobromid v krystalické formě I podle nároku 1 charakterizovaný mezirovinnými vzdálenostmi d 3,12 6,99, 5,5; 4,29 a 3,65 Å.
3. Klopido~~gre~~l hydrobromid v krystalické formě I podle nároku 1 nebo 2 charakterizovaný pásy v infračerveném spektru 1743; 1421; 1237, 760 a 728 cm^{-1} .
4. Klopido~~gre~~l hydrobromid v krystalické formě II charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými mezirovinnými vzdálenostmi d 4,52 ; 3,83 ; 3,48 Å.
5. Klopido~~gre~~l hydrobromid v krystalické formě II podle nároku 4 charakterizovaný mezirovinnými vzdálenostmi d 6,38 ; 2,76 a 3,23 Å.
6. Klopido~~gre~~l hydrobromid v krystalické formě II podle nároku 4 nebo 5 charakterizovaný pásy v infračerveném spektru 1754; 1436; 1317 a 1223 cm^{-1} .
7. Způsob přípravy klopido~~gre~~lu hydrobromidu krystalické formy I podle nároků 1 až 3, *vyznačující se tím*, že se klopido~~gre~~l báze rozpuštěná v toluenu sráží koncentrovaným roztokem kyseliny bromovodíkové.
8. Způsob přípravy klopido~~gre~~lu hydrobromidu krystalické formy I podle nároku 7, *vyznačující se tím*, že se po vysrážení vzniklá olejovitá hmota míchá s toluenem po dobu potřebnou ke vzniku krystalu.
9. Způsob přípravy klopido~~gre~~lu hydrobromidu krystalické formy I podle nároku 7, *vyznačující se tím*, že se k roztoku 5 až 15% klopido~~gre~~lu báze v toluenu přidá 48% roztok kyseliny bromovodíkové ve vodě, přičemž molární poměr klopido~~gre~~lu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,5.

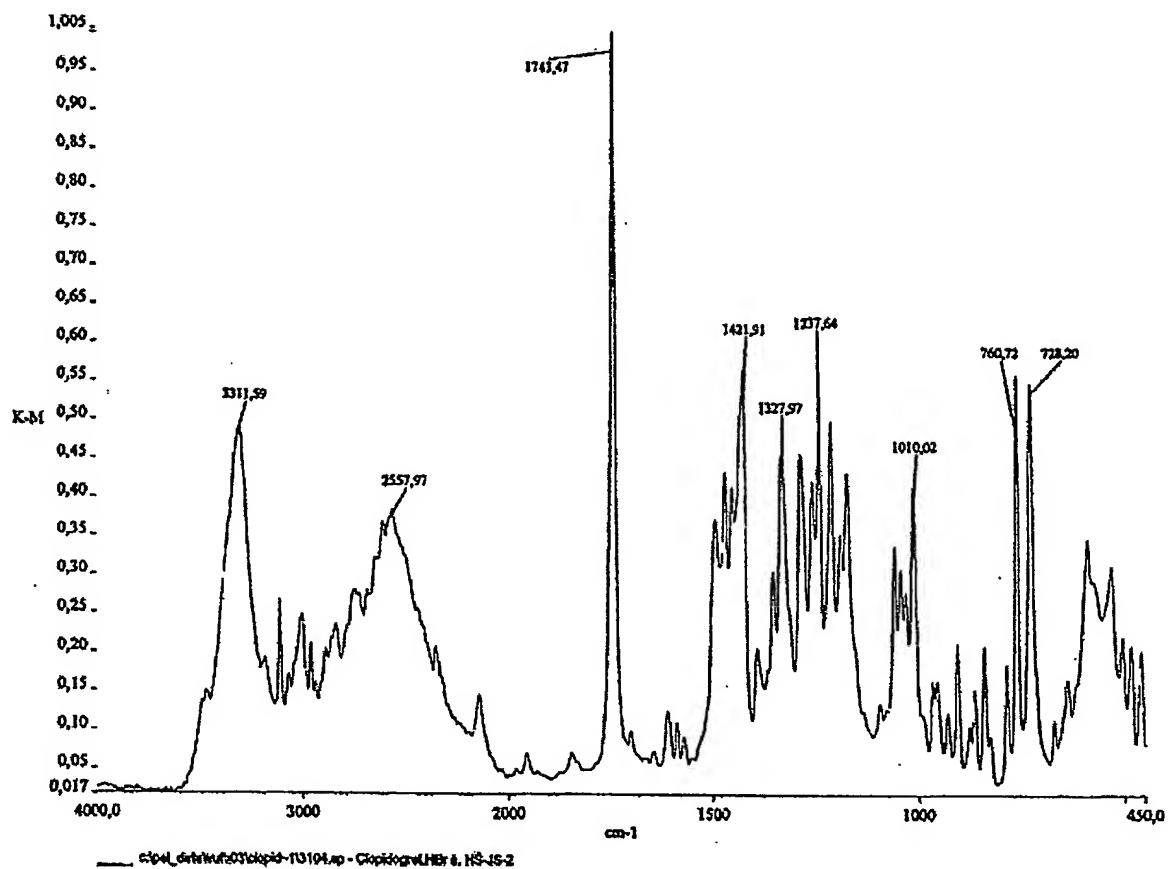
10. Způsob přípravy klopido­gre­lu hydrobromidu krystalické formy II podle nároků 4 až 6, *vyznačující se tím, že se klopido­gre­l báze rozpustí v organickém rozpouštědle a sráží se roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu.*
11. Způsob přípravy klopido­gre­lu hydrobromidu krystalické formy II podle nároku 10, *vyznačující se tím, že se srážení provádí při teplotě 0 až 30°C a k růstu krystalů dochází při teplotě nižší než 10°C.*
12. Způsob přípravy klopido­gre­lu hydrobromidu krystalické formy II podle nároku 10, *vyznačující se tím, že se použije roztok klopido­gre­l báze o koncentraci 5 až 40% hmotnostních a sráží se roztokem bromovodíku v toluenu o koncentraci 5 až 15% hmotnostních, přičemž molární poměr klopido­gre­lu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.*

Anotace

Název vynálezu: Klopidogrel hydrobromid v krystalických formách I a II a způsoby jejich přípravy

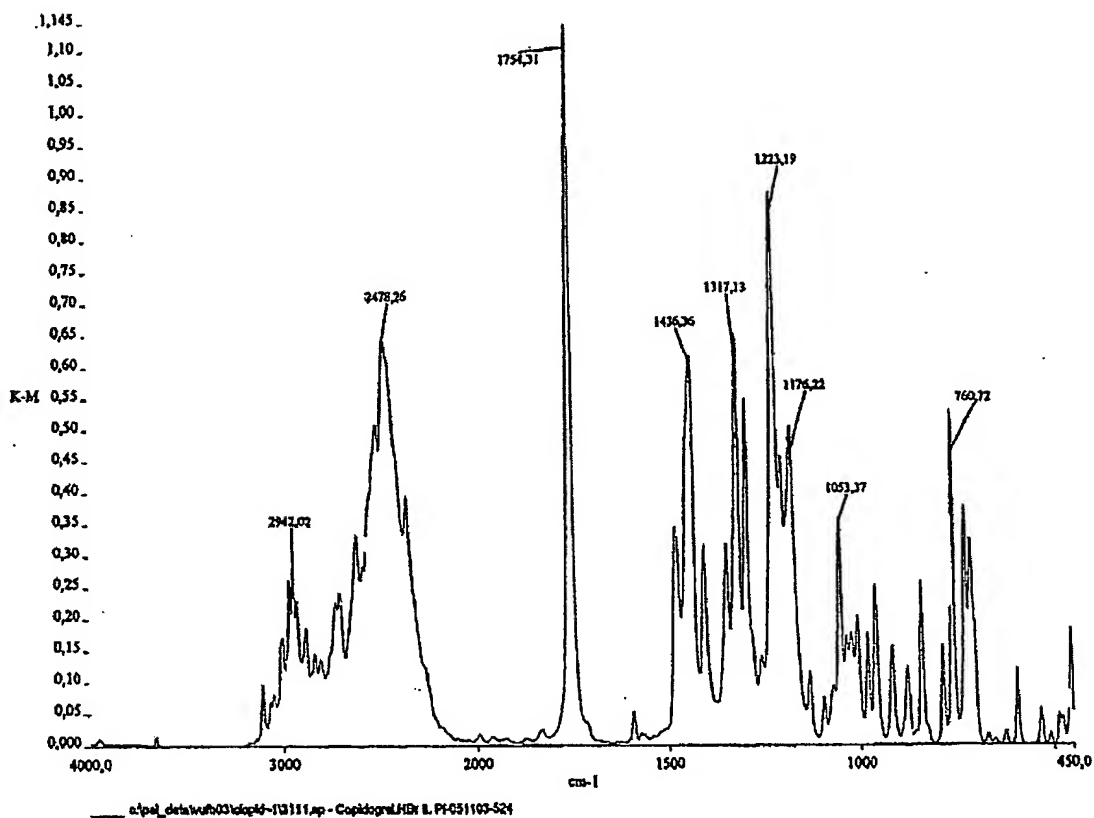
Vynález se týká klopidogrel hydrogenbromidu v krystalické formě I charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými meziovinnými vzdálenostmi d 4,01; 4,39 a 3,17 Å a který je dále charakterizovaný pásy v infračerveném spektru 1743; 1421; 1237, 760 a 728 cm^{-1} . Klopidogrel hydrobromid v krystalické formě II je charakterizovaný RTG difrakčním záznamem s charakteristickými meziovinnými vzdálenostmi d 4,52 ; 3,83 ; 3,48 Å, jakož i pásy v infračerveném spektru 1754; 1436; 1317 a 1223 cm^{-1} . Způsob přípravy klopidogrelu hydrobromidu krystalické formy I spočívá v tom, že se klopidogrel báze rozpuštěná v toluenu sráží koncentrovaným roztokem kyseliny bromovodíkové. Způsob přípravy klopidogrelu hydrobromidu krystalické formy II spočívá v tom, že se klopidogrel báze rozpustí v organickém rozpouštědle a sráží se roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu.

IČ spektrum – klopidogetel hydrobromid krystalová forma I

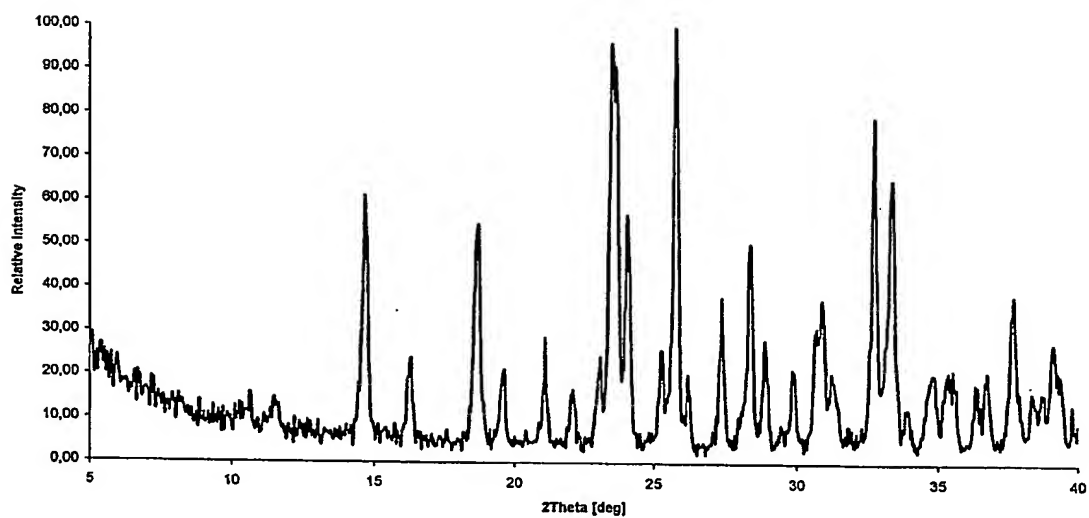


Obr. 1

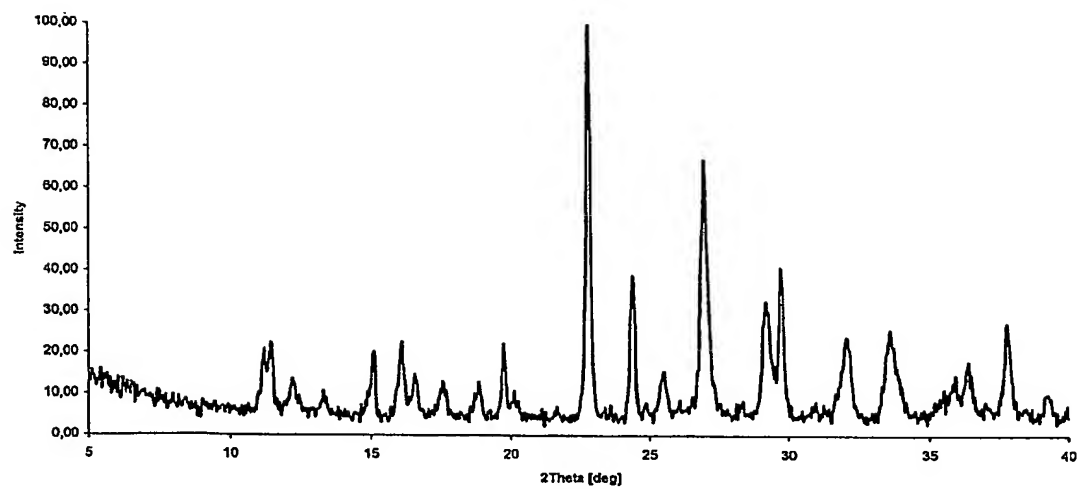
IČ spektrum – klopidogetel hydrobromid krystalová forma II



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4